



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240552
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240552
China Journal of General Surgery, 2025, 34(2):272-283.

· 专题研究 ·

胆囊癌患者的临床特征及预后影响因素分析

段前辉, 刘苏来, 邹联洪, 江金琼, 易为民

[湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)肝胆外科, 湖南长沙410005]

摘要

背景与目的: 胆囊癌(GBC)是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 约占胆道肿瘤的80%~95%。该类肿瘤预后差, 目前临床上尚无针对GBC预后评价的有效工具。因此, 本研究探讨GBC患者预后的影响因素, 以为临床提供参考依据。

方法: 回顾性收集湖南省人民医院于2018年1月—2024年1月期间收治的160例GBC患者的临床数据与随访资料。分析GBC患者的临床病理特征; 用Kaplan-Meier法和Log-rank法进行计算和比较不同临床病理特征和治疗方式GBC患者总生存(OS)差异; 用Cox回归模型进行多因素分析筛选GBC预后的独立影响因素。

结果: 160例患者中, 女性113例, 男性47例。患者中位年龄为62岁, 以腹痛/腹胀(55.63%)、黄疸(40.63%)、食欲缺乏(30.62%)和体质量减轻(19.38%)为主要临床表现。分别有58.75%、30.63%、30.00%、20.63%的GBC患者伴有血清肿瘤标志物CA19-9、CA125、CEA、CA724升高, 临床分期为III/IV期的GBC患者有139例(86.87%), T3/T4期132例(82.5%), N1/N2期患91例(56.87%), M1期54例(33.75%)。GBC的病理分型以腺癌(92.50%)为主, 分化程度为中分化(19.38%)、中-低分化(34.37%)和低分化(24.37%)。分别有29.37%和21.25%的GBC患者伴有神经浸润和脉管浸润。单因素分析结果显示, 糖尿病、黄疸、肝功能Child-Pugh分级、肿瘤标记物(CA19-9、CA125、CEA、CA724、CYFRA 21-1)水平、临床TNM分期、分化程度、脉管或神经的浸润、手术治疗和手术外的其他治疗(化疗、免疫、靶向、中药等)与GBC患者预后明显有关(均 $P<0.05$)。Cox多因素分析结果显示, 糖尿病、CA125升高、TNM分期是影响GBC预后的独立危险因素, 以化疗为主的药物治疗是独立保护因素(均 $P<0.05$)。

结论: 糖尿病、CA125、TNM分期以及治疗方式与GBC患者预后密切相关。对于有危险因素的患者应制定针对性的治疗策略, 并尽可能的采用手术治疗或以化疗为主的药物治疗, 以改善患者预后。

关键词

胆囊肿瘤; 预后; 危险因素
中图分类号: R735.8

Analysis of clinical features and prognostic factors in gallbladder cancer patients

DUAN Qianhui, LIU Sulai, ZOU Lianhong, JIANG Jinqiong, YI Weimin

[Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hu'nan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha 410005, China]

基金项目: 湖南省科技厅科技计划基金资助项目(2020SK50913); 湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ40291); 湖南省卫生健康委员会科研基金资助项目(202204014077)。

收稿日期: 2024-10-31; **修订日期:** 2025-02-21。

作者简介: 段前辉, 湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)住院医师, 主要从事肝胆肿瘤临床方面的研究。

通信作者: 易为民, Email: yiweimin@sohu.com

Abstract

Background and Aims: Gallbladder cancer (GBC) is the most common malignant tumor of the biliary tract, accounting for approximately 80%–95% of biliary tract cancers. This type of tumor has a poor prognosis, and currently, there are no effective tools for evaluating the prognosis of GBC. Therefore, this study was performed to investigate the factors influencing the prognosis of GBC patients to provide a reference for clinical practice.

Methods: The clinical data and follow-up information from 160 GBC patients treated in the Hunan Provincial People's Hospital from January 2018 to January 2024 was retrospectively conducted. The clinicopathologic characteristics of GBC patients were analyzed. Kaplan-Meier and Log-rank tests were used to calculate and compare the differences in overall survival (OS) among GBC patients with different clinicopathologic characteristics and treatment methods. Multivariate analysis using Cox regression was performed to identify independent prognostic factors for GBC.

Results: Among the 160 patients, 113 were females and 47 were males. The median age of the patients was 62 years, with the main clinical manifestations being abdominal pain/distention (55.63%), jaundice (40.63%), appetite loss (30.62%), and weight loss (19.38%). Serum tumor markers, including CA19-9, CA125, CEA, and CA724, were elevated in 58.75%, 30.63%, 30.00%, and 20.63% of GBC patients, respectively. Clinical stage classification revealed that 139 patients (86.87%) had stage III/IV disease, 132 patients (82.5%) had T3/T4 stage, 91 patients (56.87%) had N1/N2 stage, and 54 patients (33.75%) had M1 stage. The pathological type of GBC was predominantly adenocarcinoma (92.50%), with the majority classified as moderately differentiated (19.38%), moderately to poorly differentiated (34.37%), and poorly differentiated (24.37%). Neural or vascular invasion was present in 29.37% and 21.25% of patients, respectively. Univariate analysis showed that diabetes, jaundice, liver function (Child-Pugh classification), tumor marker levels (CA19-9, CA125, CEA, CA724, CYFRA 21-1), clinical TNM stage, degree of differentiation, vascular or neural invasion, surgical treatment, and other treatments (chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, traditional Chinese medicine, etc.) were significantly associated with the prognosis of GBC patients (all $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis revealed that diabetes, elevated CA125, and TNM stage were independent risk factors for poor prognosis in GBC, while chemotherapy-based drug treatment was an independent protective factor (all $P < 0.05$).

Conclusion: Diabetes, elevated CA125, TNM staging, and treatment methods are closely related to the prognosis of GBC patients. Targeted treatment strategies should be developed for patients with risk factors, and surgery or chemotherapy-based drug therapy should be prioritized to improve patient prognosis.

Key words

Gallbladder Neoplasms; Prognosis; Risk Factors

CLC number: R735.8

胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC) 是指发生于胆囊 (包括胆囊底部、体部、颈部及胆囊管) 的恶性肿瘤, 是胆道系统常见的恶性肿瘤, 约占胆道肿瘤的 80%~95%。发病率呈上升趋势, 女性多于男性, 预后极差^[1-2]。2020 年全球癌症统计数据显示, 全球 GBC 新发 115 949 例 (男性 41 062 例, 女性 74 887 例), 死亡 84 695 例 (男性 30 265 例, 女性 54 430 例), 均居消化系统肿瘤第 6 位^[3-4]。在

中国, GBC 的发病率也呈上升趋势, 尤其是在胆囊结石高发地区, GBC 的发病率显著高于其他地区^[5]。胆囊结石、胆囊息肉样病变、胆囊腺肌症、胆-胰管汇合异常、胆囊慢性炎症、钙化胆囊、瓷化胆囊及“保胆取石”术后是 GBC 发病的危险因素^[6]。TNM 分期、肿瘤分化程度、脉管及神经浸润情况、肝功能 Child-Pugh 分级也与 GBC 预后相关。此外, 术前淋巴细胞与 C-反应蛋白的比值也成了

GBC 预后的新指标^[7-8]。目前, GBC 的治疗手段主要包括手术切除、化疗、放疗和靶向治疗。手术切除是唯一可能治愈 GBC 的方法, 但仅有约 10% 的患者在诊断时适合进行根治性手术^[9]。化疗和放疗在晚期患者中主要用于姑息治疗, 尽管这些治疗手段在一定程度上延长了患者的生存期, 但其效果仍然有限^[10]。由于 GBC 进展迅速, 大多数患者确诊时病情已发展至晚期, 失去根治性手术机会^[11]。因此, 深入研究 GBC 的预后因素, 尤其是影响患者总生存 (overall survival, OS) 的独立危险因素, 对于制定个体化治疗方案和改善患者预后具有重要意义。基于此, 本研究回顾性分析 160 例 GBC 患者的临床数据, 系统探讨了影响 GBC 预后的独立危险因素。与以往研究相比, 本研究不仅纳入了传统的临床病理因素, 如 TNM 分期、肿瘤分化程度等, 还特别关注了糖尿病、血清肿瘤标志物 (如 CA125) 等新兴预后因素。此外, 本研究还通过多因素分析, 明确了以化疗为主的药物治疗在改善 GBC 患者预后中的独立保护作用。

1 资料与方法

1.1 对象

2018 年 1 月—2024 年 1 月就诊于湖南省人民医院, 经病理确诊为 GBC 的住院患者。纳入标准: (1) 病理学诊断为 GBC 的患者; (2) 需收集的资料完整, 包括病史、辅助检查、手术资料、组织病理学结果以及生存状态和 OS 等; (3) 不伴有其他恶性肿瘤。排除标准: (1) 未行术中或术后病理诊断为 GBC 的患者; (2) 需收集的资料不完整; (3) 失访和其他病因死亡者; (4) OS < 1 个月; (5) 合并其他肿瘤的患者。

1.2 样本量估算

参考横断面研究样本量评估公式: $n = \frac{U_{1-\alpha/2}^2 P_0(1 - P_0)}{d^2}$ 。上述公式中 n 为样本含量, U 表示置信水平下的 U 统计量, α 值取 0.05, 则 $U_{1-\alpha/2} = 1.96$, P_0 表示目标总体的比例期望值, d 表示调查误差。由于 GBC 发病率低, 事先缺少对比例的估计, 可以采用最保守的估计方法, 即 $P_0 = 0.5$ 。在置信水平为 95%、相对误差为 6% 时所需的最大样本量为 96 例^[12]。本组最后纳入的样本量为 160 例, 达到要求。

1.3 数据收集

根据患者首次诊断时的住院记录, 收集分析患者资料, 包括患者一般信息: 住院号、姓名、性别、年龄; 既往病史: 肝胆管结石、胆囊结石、胆囊息肉/腺瘤、糖尿病、高血压、心/脑血管病史; 临床表现: 腹痛/腹胀、发热、恶心/呕吐、腹泻、黄疸、体质量减轻、大便异常、乏力/纳差; 实验室检查: CEA、甲胎蛋白 (AFP)、CA19-9、CA724、CA125 及 CYFRA21-1; 肝功能 Child-Pugh 分级; 病理学特征: 组织学类型、肿瘤分化程度、神经浸润、脉管浸润、TNM 分期; 治疗方式: 单纯胆囊切除术 (Tis、T1a 期 GBC)、GBC 根治术、姑息性手术 (减瘤手术、经皮肝胆管穿刺引流术等)、未行手术治疗 (穿刺活检等); 药物治疗: 化学、免疫、靶向等。

1.4 随访

以电话方式进行随访, 随访终点定义为患者死亡或末次随访时间, 随访日期截止至 2024 年 7 月 15 日。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料以例数 (百分比) [n (%)] 表示。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 组间 OS 差异采用 Log-rank 检验进行比较。选取单因素分析中有统计学意义的变量, 建立 Cox 回归模型进行多因素分析。在计算患者的 OS 时, 以病理诊断日期为起始日期, 终止时间为患者的死亡日期或随访截止日期, 生存状态为存活或死亡。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GBC 患者的临床特征

2018 年 1 月—2024 年 1 月就诊于湖南省人民医院, 经病理确诊为 GBC 住院患者共 249 例, 满足纳入排除标准后的患者 160 例 (图 1), 其中女性 113 例, 男性 47 例, 男女构成比例为 1:2.41; ≥ 55 岁 GBC 患者的比例为 71.25%; 64.38% 的 GBC 患者既往合并胆囊结石, 分别有 28.75% 和 14.38% 的 GBC 患者既往有高血压、糖尿病等慢性疾病。腹痛/腹胀 (55.63%)、黄疸 (40.63%)、纳差 (30.62%) 等消化道症状是 GBC 患者的主要临床表现。此外, 19.38% 的 GBC 患者伴有体质量减轻。实验室检查

指标统计数据显示, GBC患者肝功能Child-Pugh分级中A级87例(54.37%), B/C级73例(45.63%)。分别有58.75%、30.63%、30.00%、20.63%的GBC患者的肿瘤标志物CA19-9、CA125、CEA、CA724升高。并且, GBC病情隐匿、进展快, 大多数患者在确诊时已进展至疾病晚期。本研究中GBC患者临床分期为III/IV期有139例(86.87%), T3/T4期132例(82.5%), N1/N2期患者91例(56.87%), M1期54例(33.75%)。GBC病理分型以腺癌(92.50%)为主, 分化程度主要为中分化(19.38%)、中-低分化(34.37%)和低分化(24.37%)。此外, 分别有29.37%和21.25%的GBC患者伴有神经浸润和脉管浸润(表1)。

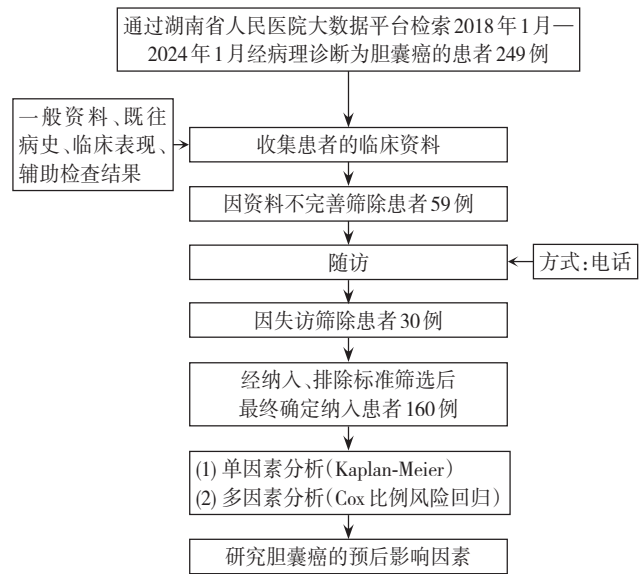


图1 研究流程
Figure 1 Study process

表1 GBC患者的临床资料[n (%)]
Table 1 Clinical characteristics of GBC patients [n (%)]

项目	数值	项目	数值	项目	数值
性别		实验室指标升高		分化程度	
男	47(29.38)	CEA	48(30.00)	高/高-中分化	11(6.88)
女	113(70.62)	CA19-9	94(58.75)	中分化	31(19.38)
年龄(岁)		CA125	49(30.63)	中-低分化	55(34.37)
<55	46(28.75)	CA724	33(20.63)	低分化	39(24.37)
≥55	114(71.25)	AFP	7(4.38)	组织学分型	
既往史		CYFRA 21-1	44(27.50)	腺癌	148(92.50)
肝胆管结石	19(11.88)	临床分期		神经内分泌癌	5(3.13)
胆囊结石	103(64.38)	I	12(7.50)	鳞癌	3(1.88)
胆囊息肉	12(7.50)	II	9(5.63)	其他	4(2.50)
糖尿病	23(14.38)	III	54(33.75)	脉管浸润	
高血压	46(28.75)	IV	85(53.12)	有	34(21.25)
心/脑血管病史	13(8.13)	T分期		无	41(25.63)
临床表现		T1	13(8.13)	未知	85(53.12)
发热	13(8.13)	T2	15(9.37)	神经浸润	
恶心、呕吐	19(11.88)	T3	91(56.87)	有	47(29.37)
腹泻	3(1.88)	T4	41(25.63)	无	31(19.38)
体质量减轻	31(19.38)	N分期		未知	82(51.25)
大便异常	15(9.38)	N0	69(43.13)	是否手术	
黄疸	65(40.63)	N1/N2	91(56.87)	否	35(21.88)
腹痛/腹胀	89(55.63)	M分期		是	125(78.12)
乏力/纳差	49(30.62)	M0	106(66.25)	治疗方式	
肝功能Child-Pugh分级		M1	54(33.75)	化疗/免疫/靶向	77(48.13)
A级	87(54.37)			无治疗机会或药物治疗	83(51.87)
B级	68(42.50)				
C级	5(3.13)				

2.2 不同临床特征和治疗方式GBC患者的OS率

GBC患者中位OS为11(5~19)个月(图2)。Kaplan-Meier分析显示,伴有糖尿病、黄疸、肝功能Child-Pugh分级B/C级的GBC患者OS预后差(均 $P<0.05$);血清肿瘤生物标志物CA19-9、CA125、CEA、CA724、CYFRA 21-1升高的GBC患者OS降低(均 $P<0.05$)。此外,GBC的分化程度、脉管浸润、神经浸润、临床分期和TNM分期同样对GBC患者的OS产生显著影响(均 $P<0.05$)。对于进行了手术治疗的GBC患者OS得到显著改善,其中,行GBC根治术的GBC患者OS改善最为显著,而进行姑息性手术的GBC患者与未手术的GBC患者OS率差异不显著。进行了以化疗为主的药物治疗的GBC患者OS得到改善;行GBC根治术的患者OS改

善最为显著,而进行姑息性手术的患者与未手术的患者OS率差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)(图3)。

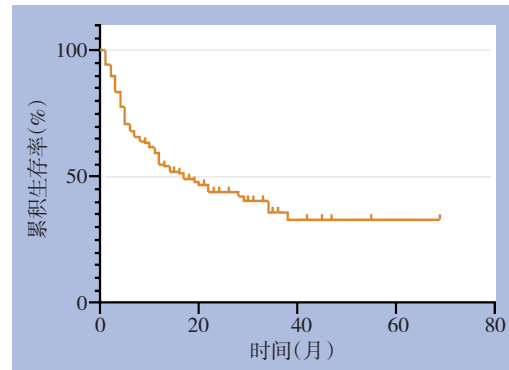


图2 GBC患者的OS曲线

Figure 2 OS curve of GBC patients

表2 GBC患者预后因素的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of prognostic factors in GBC patients

影响因素	n	1年OS率(%)	2年OS率(%)	3年OS率(%)	χ^2	P
性别						
男	47	60.00	40.40	30.20	0.789	0.375
女	113	52.70	41.10	31.10		
年龄						
<55	46	59.30	44.40	30.10	1.571	0.210
≥55	114	53.10	40.60	28.20		
肝胆管结石						
否	141	54.10	42.50	34.10	0.042	0.837
是	19	55.70	40.50	30.80		
胆囊结石						
否	57	53.20	39.10	30.50	0.001	0.981
是	103	55.80	44.80	31.30		
胆囊息肉						
否	148	54.20	41.10	31.60	1.337	0.248
是	12	55.60	41.60	33.30		
糖尿病						
否	137	57.80	45.90	37.20	5.152	0.023
是	23	49.70	23.60	14.20		
高血压						
否	114	55.10	40.60	32.30	0.157	0.692
是	46	53.50	42.10	34.50		
黄疸						
否	95	60.30	50.40	42.80	3.977	0.046
是	65	46.80	26.40	12.40		
肝功能Child-Pugh分级						
A级	87	66.80	55.10	41.10	11.732	0.001
B/C级	73	40.30	25.10	18.20		
CA19-9						
正常	59	72.30	56.30	48.30	10.794	0.001
升高	94	42.90	31.80	22.40		

表2 GBC患者预后因素的单因素分析(续)
Table 2 Univariate analysis of prognostic factors in GBC patients (continued)

影响因素	n	1年OS率(%)	2年OS率(%)	3年OS率(%)	χ^2	P
CA125						
正常	92	63.80	52.80	43.30	13.803	0.00
升高	49	37.50	20.10	11.50		
CEA						
正常	102	60.20	48.20	39.80	8.699	0.003
升高	48	40.80	26.10	17.20		
AFP						
正常	138	53.80	43.10	33.70	0.277	0.599
升高	7	71.40	35.70	21.80		
CA724						
正常	84	61.40	47.20	40.90	14.280	0.000
升高	33	32.60	20.00	8.10		
CYFRA 21-1						
正常	73	67.30	57.10	49.30	26.261	0.000
升高	44	30.50	10.20	0.00		
组织学分型						
腺癌	148	55.30	42.20	35.10	0.021	0.885
非腺癌	12	48.10	41.60	29.7		
肿瘤分化情况						
高/高-中分化	11	84.10	78.20	63.60	14.283	0.003
中分化	31	68.90	69.10	36.70		
中-低分化	55	50.90	38.20	31.80		
低分化	39	35.50	12.30	0.00		
脉管侵犯						
否	41	67.10	53.60	41.90	3.995	0.046
是	34	40.30	25.90	14.30		
神经侵犯						
否	31	69.00	64.10	46.20	6.398	0.011
是	47	49.30	29.60	23.10		
临床分期						
I/II	21	95.20	91.60	80.10	19.949	0.000
III/IV	139	48.00	32.40	22.20		
T分期						
T1/T2	28	94.60	91.20	76.50	25.480	0.000
T3/T4	132	45.80	30.70	19.10		
N分期						
N0	69	69.90	57.10	46.40	13.906	0.000
N1/N2	91	43.40	31.10	20.60		
M分期						
M0	106	68.50	57.20	47.80	42.725	0.000
M1	54	27.40	9.30	0.00		
手术						
否	35	39.50	23.60	11.50	5.830	0.016
是	125	59.50	48.40	38.60		
药物治疗						
否	83	36.50	27.10	17.10	27.100	0.000
是	77	74.80	60.80	49.30		

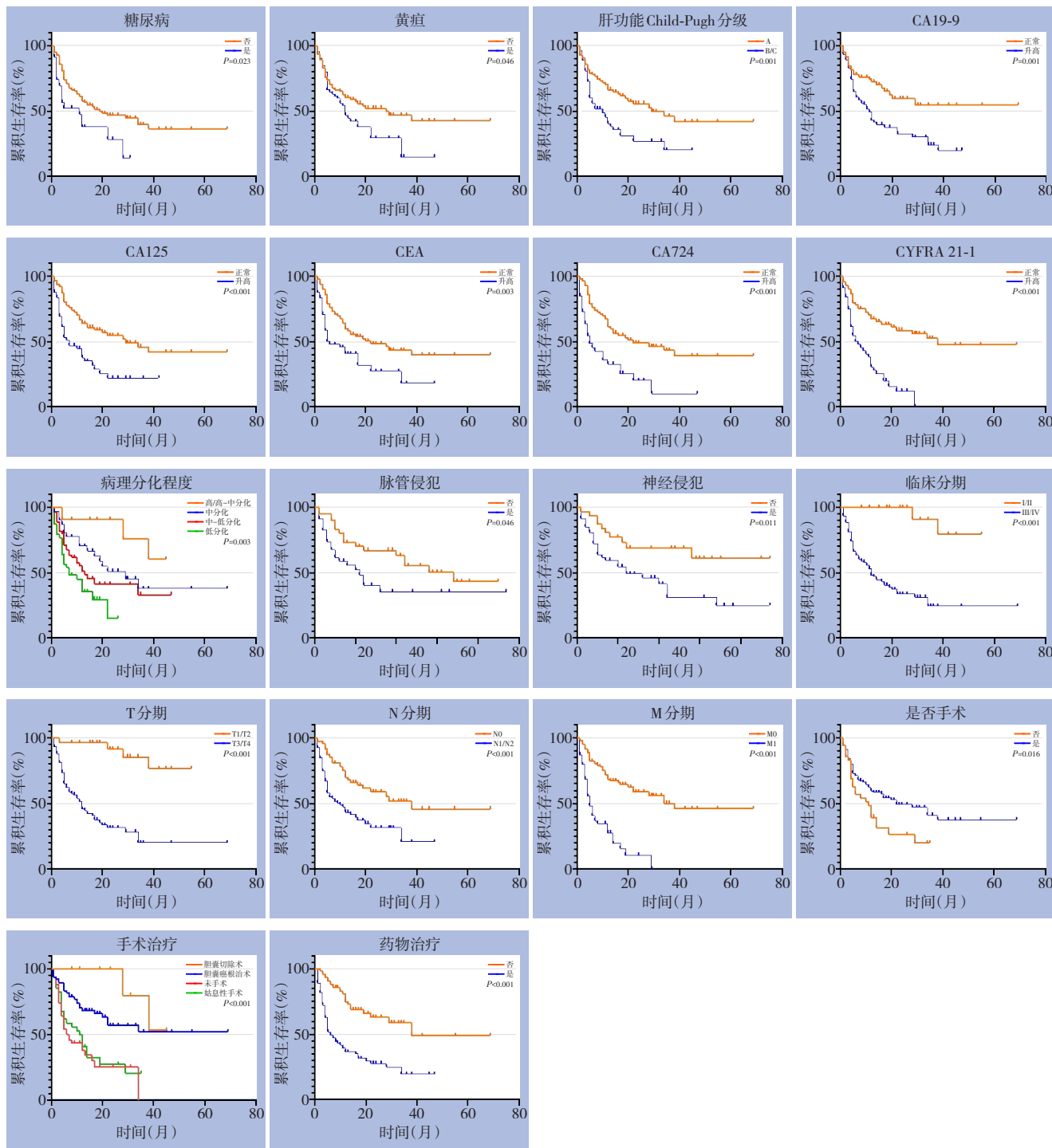


图3 不同临床特征和治疗方式GBC患者的生存曲线

Figure 3 Survival curves of GBC patients with different clinical characteristics and treatment methods

2.3 危险因素与OS率的多因素分析

对单因素分析中具有统计学意义的因素进行Cox多因素分析,结果显示,有糖尿病、CA125升高、N期(有淋巴结转移)、M期(有远处转移)

是影响GBC预后的独立危险因素,以化疗为主的药物治疗是影响预后的独立保护因素(均 $P < 0.05$)(表3)。

表3 GBC患者预后因素的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of prognostic factors in GBC patients

因素	Wald	HR(95.0% CI)	P
糖尿病(无 vs. 有)	4.346	0.417(0.183~0.949)	0.037
黄疸(无 vs. 有)	0.002	1.017(0.483~2.141)	0.964
肝功能Child-Pugh分级(A级 vs. B/C级)	2.318	0.549(0.254~1.188)	0.128
CA19-9升高(否 vs. 是)	0.043	1.086(0.497~2.375)	0.836
CA125升高(否 vs. 是)	4.144	0.471(0.228~0.972)	0.042
CEA升高(否 vs. 是)	0.564	1.311(0.647~2.656)	0.453
CA724升高(否 vs. 是)	1.313	0.650(0.311~1.359)	0.252
CYFRA 21-1升高(否 vs. 是)	0.469	0.748(0.325~1.720)	0.494
肿瘤分化情况(高-中分化 vs. 中-低分化)	0.051	1.084(0.538~2.185)	0.822
临床分期(I/II vs. III/IV)	0.005	1.102(0.080~15.148)	0.942
T分期(T1/T2 vs. T3/T4)	2.612	0.170(0.200~1.457)	0.106
N分期(N0 vs. N1/N2)	7.585	0.378(0.189~0.755)	0.006
M分期(M0 vs. M1)	5.525	0.422(0.206~0.866)	0.019
手术治疗(否 vs. 是)	0.033	1.080(0.472~2.473)	0.855
药物治疗(否 vs. 是)	7.932	2.897(1.382~6.074)	0.005

3 讨论

GBC是胆道系统罕见恶性肿瘤,恶性程度极高^[3],起病隐匿、临床表现特异性不强、诊断生物标志物及治疗手段缺乏。在本研究中,GBC患者以上腹部疼痛、黄疸、纳差、体质量减轻为主要临床表现。国内一项对10个省市共15家医院共3528例GBC患者的治疗结果进行汇总分析,结果显示5年OS率为23.0%,其中可切除肿瘤患者的5年OS率为39.6%,晚期未手术的患者为5.4%,姑息性手术的患者为4.7%^[13]。在本研究中,患者的3年OS率为34.20%,对于I/II期的患者,3年OS率达80.10%,而III/IV期的患者3年OS率仅为22.20%。因此,提高GBC预后的关键在于早发现、早诊断、早治疗。

证据^[14]表明,对于癌症男性的总体发病率和病死率高于女性。然而,GBC好发于女性^[2]。与此一致,本研究中入组的患者男女之比为1:2.4。这可能是受雌激素/雌激素受体信号传导所致^[15]。Wang等^[16]发现雌激素受体G蛋白偶联受体30可增加雌鼠患胆囊结石的敏感度。胆囊结石是GBC的高危诱发因素,GBC合并胆囊结石的患者常有胆囊炎长期反复发作的病史,而肿瘤的发生发展跟长期的慢性炎症刺激相关^[17]。此外,与胆囊结石并存的细菌慢性感染也是导致GBC发生的重要机制。在本研究中胆囊结石的患者占64.38%,因此

胆囊结石患者应及早治疗,防止肿瘤的发生。术前黄疸被认为是根治性胆囊切除术的相对禁忌证,而本研究中的40.63%的GBC患者存在术前黄疸。一项Meta分析^[18]结果表明,出现黄疸的GBC患者OS较短,发生术后并发症、胆汁渗漏和肝切除术失败的概率更高,提示出现黄疸的GBC患者在术前需要进行更仔细的评估,根据患者病情提出个体化治疗方案。

糖尿病与多种癌症的发病和死亡风险有关^[19-21]。有研究^[22]显示,2型糖尿病患者患GBC的风险更高。另一项研究^[23]表明,合并糖尿病的GBC患者预后更差。与此一致,本研究结果同样表明糖尿病是影响GBC预后的独立危险因素,合并糖尿病的GBC患者的OS更短。糖尿病除引起糖代谢异常,还会导致脂代谢异常,继而引起胆囊收缩障碍,造成胆汁在胆囊中滞留、聚集形成类似胆固醇结晶或其他固态物质,从而加速胆囊结石的发生与发展^[24-25]。也有研究^[26]报道,胆囊结石与2型糖尿病的发病风险呈正相关。然而二者之间的因果关联仍未可知。总之,糖尿病患者应积极控制血糖、调节血脂,做好自身检测,降低其他疾患风险。

血清肿瘤标记物检测是癌症诊断中的重要辅助检查,CA19-9、CEA、CA125、CA724、CA153等是消化道肿瘤中最常用的肿瘤标志物。但GBC目前尚缺乏敏感度和特异度均高的标记物^[27-28]。

CA19-9通常被用作GBC诊断的关键参考指标之一，但是胆管的炎症，尤其是在胆道梗阻引起黄疸的情况下CA19-9升高也极为明显，因此特异度不高。本次研究辅助检查结果显示GBC患者CA19-9、CA125、CA724及CYFRA 21-1均有不同程度升高。除了辅助诊断，血清肿瘤标志物也可用于预后和治疗效果的评估^[29-31]。据报道^[32]，CA19-9是目前对胰腺癌敏感度最高的血清标志物。相关研究^[33]表明，CA19-9不仅辅助GBC的诊断，而且与其预后有关。此外，CA19-9的动态变化也被用于评估治疗效果，化疗或靶向治疗后CA19-9水平的显著下降通常提示治疗有效^[10]。与此一致，单因素分析结果显示CA19-9是GBC患者预后的危险因素。CA125在卵巢癌的诊断和治疗中具有丰富的临床意义^[34]。同时，一项回顾性研究^[35]显示，术前血清CA125水平与GBC患者有无淋巴结转移相关，术前呈阴性表达者的术后OS优于阳性表达者。本研究中的Cox回归模型结果显示CA19-9和CA125升高是影响GBC预后的独立危险因素，即术前CA19-9或CA125升高的GBC患者预后更差。

脉管侵犯在许多肿瘤中都被证实是影响预后的重要因素^[36]。在GBC中，脉管浸润显著影响患者的无病生存期和OS，脉管浸润阳性患者的5年OS率明显低于脉管浸润阴性患者^[37]。此外，脉管浸润还与肿瘤的化疗耐药性相关，这可能与淋巴管侵犯导致的肿瘤微环境改变有关^[10]。神经侵犯是如胰腺癌、胃癌、结直肠癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤OS率低的预兆。相关研究^[38]表明，胆道系统肿瘤的嗜神经性，神经侵犯与预后不良相关。本研究中T1期患者几乎没有发现脉管及神经侵犯，有神经、脉管侵犯的GBC患者OS率明显降低，这与上述结论相符。

GBC TNM分期是重要预后因素，它的出现促进了OS率的提高，不同分期的患者接受不同的治疗。从而为癌症分期的精准判断和治疗方式的最佳选择提供理论基础^[39]。据统计，T1a期与T1b期GBC患者的5年OS率分别为45%~100%和37.55%~100%^[40]。I~III期GBC患者可以进行根治性切除获益，而IV期患者只能行姑息性治疗以缓解症状^[41]。预后分析结果显示TNM分期与GBC患者预后显著相关，且TNM分期是影响GBC预后的独立危险因素。其中T1~T2期患者的1年OS率高达76.50%，而T3~T4期患者仅有19.10%。手术切除仍然是治疗

GBC的首选方式。腹腔镜手术和机器人手术的引入为GBC的治疗提供了新的选择。与传统开腹手术相比，腹腔镜手术具有创伤小、恢复快的优势，在术后并发症的发生率上优于开放手术^[42]。尤其是在早期GBC患者中，腹腔镜胆囊切除术已成为标准治疗方式^[43]。对于Tis/T1a期的GBC一般只需行单纯的胆囊切除术，然而，对于T1a期GBC，尤其是肿瘤位于胆囊颈部或胆囊管的患者，单纯胆囊切除术可能存在淋巴结清扫不彻底的风险，因此部分学者建议在术中结合快速冷冻病理检查，以确定是否需要扩大手术范围^[9]。T1b期以上的GBC应该行根治性切除术^[44-45]。然而，对于进展期GBC，尤其是T3期及以上的患者，腹腔镜手术的应用仍存在争议。近年来，机器人辅助手术系统的引入进一步提高了手术的精准度和安全性，尤其是在复杂的GBC根治术中，机器人手术能够提供更好的视野和操作灵活性，减少了术中出血和术后并发症的发生，在精准度和围手术期恢复方面具有潜在的优势^[46]。尽管如此，机器人手术的高成本和较长的学习曲线限制了其在临床中的广泛应用，未来仍需更多大规模临床研究来验证其长期疗效。除了手术治疗外，化疗一直是晚期GBC的标准一线治疗方案，多数患者均能从中获益。但是由于化疗耐药性的出现，迫切需要新的疗法来进一步延长患者OS^[10]。随着免疫和靶向治疗的飞速发展，靶向治疗和免疫治疗的结合为晚期GBC患者带来了新的希望。研究^[47]表明，GBC的发生与多种基因突变和信号通路异常有关，如KRAS、TP53、PIK3CA等基因的突变，以及ERBB、VEGF等信号通路的异常激活。这些发现为GBC的精准治疗提供了新的方向。此外，免疫检查点抑制剂（如PD-1/PD-L1抑制剂）在GBC中的应用也取得了一定的进展，尤其是在PD-L1高表达的患者中，免疫治疗能够显著提高患者的OS率^[48-49]。然而，免疫治疗的疗效在不同患者中存在显著差异，未来需要通过生物标志物的筛选来进一步优化治疗方案。

然而本次研究存在一定的局限性。首先，本研究为回顾性研究，存在一定的选择偏倚。其次，一些信息（如：具体的药物治疗方案）的缺失，可能会成为影响预后的混杂因素。最后，由于本研究纳入的病例数较少，部分组别构成比不均衡，可能影响检验结果，未来仍需要开展大样本量多

中心回顾性研究或前瞻性研究以提供进一步证据支持。

综上所述,本研究结果表明糖尿病、CA125、TNM分期以及以化疗为主的药物治疗是影响GBC患者预后的独立影响因素。

作者贡献声明:段前辉是文章的主要撰写人,负责完成临床数据收集和统计、文献资料收集分析及文章初稿的写作;刘苏来、邹联洪、江金琼参与数据分析和文章修改;易为民指导论文写作和修改。全体作者都阅读并同意最终的文本。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Roa JC, García P, Kapoor VK, et al. Gallbladder cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1):69. doi:10.1038/s41572-022-00398-y.
- [2] Sharma A, Sharma KL, Gupta A, et al. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(22): 3978-3998. doi:10.3748/wjg.v23.i22.3978.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- [4] Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272):428-444. doi:10.1016/S0140-6736(21)00153-7.
- [5] 刘杰,陈万青,郑荣寿,等. 2013年中国胆囊癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(3):161-166. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.03.A001.
Liu J, Chen WQ, Zheng RS, et al. Incidence and Mortality of Gallbladder Cancer in China, 2013[J]. *China Cancer*, 2018, 27(3): 161-166. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.03.A001.
- [6] Tirca L, Savin C, Stroescu C, et al. Risk factors and prognostic factors in GBC[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(14): 4201. doi:10.3390/jcm13144201.
- [7] 程杨,陈小彬,魏志鸿,等. 术前淋巴细胞与C反应蛋白比值在预测胆囊癌术后复发中的应用及其临床价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(2): 190-199. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.004.
Cheng Y, Chen XB, Wei ZH, et al. Application of preoperative lymphocyte to C-reactive protein ratio in predicting postoperative recurrence of gallbladder cancer and its clinical value[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(2): 190-199. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.004.
- [8] Yao WY, Wu XS, Liu SL, et al. Preoperative lymphocyte to C-reactive protein ratio as a new prognostic indicator in patients with resectable gallbladder cancer[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21(3):267-272. doi:10.1016/j.hbpd.2021.08.006.
- [9] Waller GC, Sarpel U. Gallbladder cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 2024, 104(6):1263-1280. doi:10.1016/j.suc.2024.03.006.
- [10] Sun Y, Li X, Cheng H, et al. Drug resistance and new therapies in gallbladder cancer[J]. *Drug Discov Ther*, 2023, 17(4):220-229. doi:10.5582/DDT.2023.01013.
- [11] Zhou Y, Yuan K, Yang Y, et al. Gallbladder cancer: current and future treatment options[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1183619. doi:10.3389/fphar.2023.1183619.
- [12] 万霞,刘建平. 临床研究中的样本量估算:(2)观察性研究[J]. *中医杂志*, 2007, 48(7):599-601. doi:10.13288/j.11-2166/r.2007.07.012.
Wan X, Liu JP. Sample size estimation in clinical research: (2) Observational research[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2007, 48(7):599-601. doi:10.13288/j.11-2166/r.2007.07.012.
- [13] 任泰,李永盛,耿亚军,等. 中国2010—2017年胆囊癌治疗模式及预后分析[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(9):697-706. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20200403-00279.
Ren T, Li YS, Geng YJ, et al. Analysis of treatment modalities and prognosis of patients with gallbladder cancer in China from 2010 to 2017[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2020, 58(9): 697-706. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20200403-00279.
- [14] Haupt S, Caramia F, Klein SL, et al. Sex disparities matter in cancer development and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 393-407. doi:10.1038/s41568-021-00348-y.
- [15] Huang S, Wang H, Chen W, et al. Tamoxifen inhibits cell proliferation by impaired glucose metabolism in gallbladder cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1599-1613. doi:10.1111/jcmm.14851.
- [16] Wang HH, de Bari O, Arnatt CK, et al. Activation of estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 enhances cholesterol cholelithogenesis in female mice[J]. *Hepatology*, 2020, 72(6):2077-2089. doi:10.1002/hep.31212.
- [17] Espinoza JA, Bizama C, García P, et al. The inflammatory inception of gallbladder cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(2):245-254. doi:10.1016/j.bbcan.2016.03.004.
- [18] Dasari BVM, Ionescu MI, Pawlik TM, et al. Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(3):477-485. doi:10.1002/jso.25186.
- [19] Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(9): 1009-1019. doi:10.1007/s10654-015-0081-y.
- [20] Tran TXM, Kim S, Song H, et al. Increased risk of cancer and

- cancer-related mortality in middle-aged Korean women with prediabetes and diabetes: a population-based study[J]. *Epidemiol Health*, 2023, 45:e2023080. doi:10.4178/epih.e2023080.
- [21] Pliszka M, Szablewski L. Associations between diabetes mellitus and selected cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7476. doi:10.3390/ijms25137476.
- [22] Gu J, Yan S, Wang B, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(1):63–72. doi:10.1002/dmrr.2671.
- [23] Jing C, Wang Z, Fu X. Effect of diabetes mellitus on survival in patients with gallbladder Cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 689. doi:10.1186/s12885-020-07139-y.
- [24] Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(9):1539–1549. doi:10.1007/s00125-019-4959-1.
- [25] Sun H, Warren J, Yip J, et al. Factors influencing gallstone formation: a review of the literature[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 550. doi:10.3390/biom12040550.
- [26] Wang F, Wang J, Li Y, et al. Gallstone disease and type 2 diabetes risk: a mendelian randomization study[J]. *Hepatology*, 2019, 70(2): 610–620. doi:10.1002/hep.30403.
- [27] Kim M, Kim H, Han Y, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) in gallbladder cancer; 65 IU/mL of CA 19-9 is the new cut-off value for prognosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5):1089. doi:10.3390/cancers13051089.
- [28] Kang JS, Hong SY, Han Y, et al. Limits of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 as the diagnosis of gallbladder cancer[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2021, 101(5):266–273. doi:10.4174/astr.2021.101.5.266.
- [29] 陈家璐, 于小鹏, 唐玥, 等. 术前血清学联合影像学检查预测肝内胆管癌根治性切除术后患者生存获益的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(8): 1156–1166. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.004.
- Chen JL, Yu XP, Tang Y, et al. Combined preoperative serological and imaging examinations in predicting survival benefits of patients after radical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(8): 1156–1166. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.004.
- [30] Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment[J]. *Cells*, 2020, 9(6):1370. doi:10.3390/cells9061370.
- [31] Xu Y, Zhang P, Zhang K, et al. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188634. doi:10.1016/j.bbcan.2021.188634.
- [32] Gu Y, Hua Q, Li Z, et al. Diagnostic value of combining preoperative inflammatory markers ratios with CA199 for patients with early-stage pancreatic cancer[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 227. doi:10.1186/s12885-023-10653-4.
- [33] Sachan A, Saluja SS, Nekarakanti PK, et al. Raised CA19-9 and CEA have prognostic relevance in gallbladder carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):826. doi:10.1186/s12885-020-07334-x.
- [34] Song Y, Yuan M, Wang G. Update value and clinical application of MUC16 (cancer antigen 125)[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(8):745–756. doi:10.1080/14728222.2023.2248376.
- [35] Li Q, Zhang J, Gao Q, et al. Preoperative fibrinogen albumin ratio is an effective biomarker for prognostic evaluation of gallbladder carcinoma after radical resection: a 10-year retrospective study at a single center[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 677–689. doi:10.2147/JIR.S399586.
- [36] Dominguez DA, Aversa JG, Hagerty BL, et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion in PT1-T3 gallbladder adenocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 122(7): 1401–1408. doi:10.1002/jso.26160.
- [37] Yang SQ, Feng H, Tian Y, et al. Unraveling early recurrence of risk factors in Gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 50(7): 108372. doi:10.1016/j.ejso.2024.108372.
- [38] Maruyama S, Kawaida H, Hosomura N, et al. Indications for extrahepatic bile duct resection due to perineural invasion in patients with gallbladder cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1):200. doi:10.1186/s12957-019-1735-0.
- [39] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 93–99. doi:10.3322/caac.21388.
- [40] Lee SE, Jang JY, Lim CS, et al. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(2):174–180. doi:10.3748/wjg.v17.i2.174.
- [41] Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of gallbladder cancer[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(2):331–342. doi:10.1016/j.gtc.2010.02.006.
- [42] Ahmed SH, Usmani SUR, Mushtaq R, et al. Role of laparoscopic surgery in the management of gallbladder cancer: Systematic review & meta-analysis[J]. *Am J Surg*, 2023, 225(6):975–987. doi:10.1016/j.amjsurg.2023.01.008.
- [43] Piccolo G, Piozzi GN. Laparoscopic radical cholecystectomy for

- primary or incidental early gallbladder cancer: the new rules governing the treatment of gallbladder cancer[J]. Gastroenterol Res Pract, 2017, 2017:8570502. doi: 10.1155/2017/8570502.
- [44] 中国抗癌协会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南: 胆囊癌[J]. 肿瘤, 2022, 42(3): 188–202. doi: 10.3781/j. issn. 1000-7431.2022.2112-0938.
- Anti-Cancer Association of China. Chinese guidelines for integrated diagnosis and treatment of malignant tumors: gallbladder cancer[J]. Tumor, 2022, 42(3): 188–202. doi: 10.3781/j. issn. 1000-7431.2022.2112-0938.
- [45] 刘立业, 全林虎. 胆囊癌治疗的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(8): 1048–1053. doi: 10.3978/j. issn. 1005-6947.2018.08.015.
- Liu LY, Tong LH. Advances in the treatment of gallbladder cancer [J]. China Journal of General Surgery, 2018, 27(8): 1048–1053. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.015.
- [46] Mellado S, Chirban AM, Shapera E, et al. Innovations in surgery for gallbladder cancer: a review of robotic surgery as a feasible and safe option[J]. Am J Surg, 2024, 233: 37–44. doi: 10.1016/j. amjsurg.2024.02.022.
- [47] Kumar M, Kumar A, Srivastav A, et al. Genomic and molecular landscape of gallbladder cancer elucidating pathogenic mechanisms novel therapeutic targets and clinical implications[J]. Mutat Res, 2024, 830:111896. doi:10.1016/j.mrfmmm.2024.111896.
- [48] Neyaz A, Husain N, Kumari S, et al. Clinical relevance of PD-L1 expression in gallbladder cancer: a potential target for therapy[J]. Histopathology, 2018, 73(4):622–633. doi:10.1111/his.13669.
- [49] Kassab J, Saba L, Gebrael G, et al. Update on immunotherapy in the management of gallbladder cancer[J]. Immunotherapy, 2023, 15(1):35–42. doi:10.2217/imt-2022-0191.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:段前辉,刘苏来,邹联洪,等. 胆囊癌患者的临床特征及预后影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(2):272–283. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240552

Cite this article as: Duan QH, Liu SL, Zou LH, et al. Analysis of clinical features and prognostic factors in gallbladder cancer patients[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(2): 272–283. doi: 10.7659/j. issn.1005-6947.240552

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕四个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理地解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部